



TITLE:

Green Tea Polyphenol Prevents Diabetic Rats From Acute Kidney Injury After Cardiopulmonary Bypass(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Funamoto, Masaki

CITATION:

Funamoto, Masaki. Green Tea Polyphenol Prevents Diabetic Rats From Acute Kidney Injury After Cardiopulmonary Bypass. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21263>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	船 本 成 輝
論文題目	Green Tea Polyphenol Prevents Diabetic Rats From Acute Kidney Injury After Cardiopulmonary Bypass (緑茶ポリフェノールの予防経口投与は糖尿病ラットの人工心肺後急性腎障害を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>急性腎障害は心臓手術施行の際に比較的高頻度に起こる重篤な合併症の一つである。人工心肺(cardiopulmonary bypass: CPB)の使用が主な誘因の一つとされ、死亡率上昇の独立した危険因子と言われている。また、糖尿病は心臓手術を行う上での独立した危険因子と考えられているが、術後腎障害発症の危険因子であるともされている。心臓外科術後腎障害には虚血再灌流障害や炎症反応、酸化ストレス等の多数の要素が関与していると言われているが、その病因の詳細は解明されていない。緑茶は日本人にとって一般的で安全な飲料であり、Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)は緑茶ポリフェノールの主要成分で、様々な生理活性により臓器保護効果を有するとされている。</p> <p>本研究では、糖尿病ラット人工心肺モデルを用いて、EGCG の術前経口投与を行い、人工心肺関連腎障害に対する EGCG の腎保護効果を検討することを目的とした。</p> <p>Wister 系の非肥満型 2 型糖尿病モデルラットであり、糖尿病性腎症初期の特徴を有する Goto-Kakizaki (GK)ラットを実験対象とした。13-14 週齢、300-360g の GK ラットを Sham 群(カニュレーションのみ, n=10), CPB 群(CPB30 分のみ, n=9), CPB+EGCG 群(EGCG 術前経口投与+CPB30 分, n=10)の 3 群にわけた。CPB+EGCG 群には 1mmol/L の EGCG 溶液を、Sham および CPB 群には EGCG を溶解していない水を 2 週間経口投与した後、右大腿動脈送血、右内頸静脈からの右房脱血で CPB を装着した。その後 CPB 群および CPB+EGCG 群では 100ml/kg/min の流量で 30 分間の体外循環を行った。CPB 離脱後 24 時間に犠牲死させ、腎機能マーカーと組織学的変化を評価した。</p> <p>その結果、人工心肺の使用による腎障害の誘発が示され、CPB 群と比較し、CPB+EGCG 群は CPB 離脱後 24 時間の時点で、血清クレアチニン値が低く(0.25±0.05mg/dl vs 0.22±0.02mg/dl, p=0.048)、組織学的な尿細管障害が有意に少なく((2.33±0.87 vs 0.9±0.74, p=0.005)、腎尿細管障害のバイオマーカーである Kidney injury molecule-1 (Kim-1)の腎組織 RNA 発現が有意に低く(10.4±5-fold vs 1.8±0.8-fold increase, p<0.001)、EGCG 予防経口投与による腎障害抑制効果が示唆された。</p> <p>また、CPB 群に比べ、CPB+EGCG 群では、酸化ストレスと炎症反応により発現が亢進するユビキチン酵素である Hemoxygenase-1 (HO-1)の腎組織 RNA 発現が有意に低値であり (2.39±0.87 vs 1.59±0.4, p=0.032)、免疫組織学的検討では、酸化ストレスマーカーである 8-hydroxy-2’ deoxyguanosine (8-OHdG)による核濃染が有意に低く(0.47±0.11 vs 0.28±0.08, p=0.032)、EGCG による抗酸化効果</p>			

が示唆された。
以上から、EGCG の術前経口投与は、糖尿病ラットを用いた人工心肺モデルにおいて、酸化ストレスを抑制することで体外循環に伴う急性腎障害が軽減することが示され、心臓手術における腎障害予防において有用な手段となる可能性があると考えられた。
(論文審査の結果の要旨)
人工心肺関連腎障害は心臓外科手術の主な合併症の一つで、酸化ストレスなど様々な要因が関与すると言われている。一方緑茶ポリフェノールの主成分 Epigallocatechin gallate (EGCG)は天然の抗酸化剤として注目されている。
本研究では、ラット人工心肺モデルを用いて、EGCG を術前経口投与し、人工心肺関連腎障害に対する腎保護効果を検討した。非肥満 2 型糖尿病ラットを対象とし、Sham 群(カニュレーションのみ)、Control 群(人工心肺 30 分)、EGCG 群(人工心肺 30 分+EGCG 投与)の 3 群にわけた。EGCG 群には 1mmol/L の EGCG 溶液を 2 週間術前経口投与し、Control 群および EGCG 群では流量 100ml/kg/min で 30 分間体外循環を行った。人工心肺後 24 時間で犠牲死させ評価・検討したところ、Control 群で腎組織での腎障害マーカー発現増加および近位尿細管障害・空胞形成を認め、腎機能障害が誘発された。また、腎組織の酸化ストレスマーカー 8OHdG 染色での核濃染増加、ストレス蛋白発現増加を認め、酸化ストレスが増強していた。EGCG 群では、腎機能障害、酸化ストレスの各所見が抑制されていた。
本研究で得られた知見は、1) 人工心肺 30 分の負荷による糖尿病ラットでの腎障害誘発、2) EGCG 経口投与による人工心肺関連腎障害の抑制、3)腎組織での酸化ストレスの軽減である。本研究は、EGCG 術前経口投与が酸化ストレスを抑制し、人工心肺に伴う腎障害を軽減できる可能性を示したもので、心臓外科手術の成績向上に資するものと考えられる。
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 3 0 年 4 月 9 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降